

( 2 5 . 0 4 . 0 5 )



**Europäisches  
Patentamt**

**European  
Patent Office**

**Office européen  
des brevets**

REC'D 25 APR 2005

WIPO

PCT

**Bescheinigung**

**Certificate**

**Attestation**

Die angehefteten Unterlagen stimmen mit der ursprünglich eingereichten Fassung der auf dem nächsten Blatt bezeichneten europäischen Patentanmeldung überein.

The attached documents are exact copies of the European patent application described on the following page, as originally filed.

Les documents fixés à cette attestation sont conformes à la version initialement déposée de la demande de brevet européen spécifiée à la page suivante.

**Patentanmeldung Nr.    Patent application No.    Demande de brevet n°**

04425224.5

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

Der Präsident des Europäischen Patentamts;  
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets  
p.o.

**R C van Dijk**





Anmeldung Nr:  
Application no.: 04425224.5  
Demande no:

Anmeldetag:  
Date of filing: 30.03.04  
Date de dépôt:

Anmelder/Applicant(s)/Demandeur(s):

FIN - CERAMICA FAENZA S.r.l.  
Via Granarolo, 102  
48018 Faenza (Ravenna)  
ITALIE

Bezeichnung der Erfindung/Title of the invention/Titre de l'invention:  
(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, siehe Beschreibung.  
If no title is shown please refer to the description.  
Si aucun titre n'est indiqué se référer à la description.)

A method for the production of a biologically active prosthetic device for the  
reconstruction of bone tissue and the prosthetic device itself

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed /Priorité(s)  
revendiquée(s)  
Staat/Tag/Aktenzeichen/State/Date/File no./Pays/Date/Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation/International Patent Classification/  
Classification internationale des brevets:

A61F2/28

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten/Contracting states designated at date of  
filing/Etats contractants désignées lors du dépôt:

AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL  
PL PT RO SE SI SK TR LI



## **METODO PER REALIZZARE UN DISPOSITIVO PROTESICO BIOLOGICAMENTE ATTIVO PER LA RICOSTRUZIONE DI TESSUTO OSSEO E IL DISPOSITIVO PROTESICO STESSO.**

La presente invenzione concerne un metodo per realizzare un dispositivo protesico biologicamente attivo per la ricostruzione di tessuto osseo e il dispositivo protesico stesso.

5 Più in particolare, il metodo secondo la presente invenzione prevede di ottenere un dispositivo protesico su misura identico a un difetto o a una lacuna ossea da colmare di un paziente, ed è in materiale biologicamente attivo cioè materiale ceramico di sintesi a base di Ca/P (materiale calcio fosfatico, cioè idrossiapatite stechiometrica; idrossiapatite non  
10 stechiometrica: idrossiapatite carbonatata (prevalentemente di tipo B); idrossiapatite arricchita con Magnesio o con Fluoro o con Stronzio o con Sodio; idrossiapatite carbonatata ed arricchita con Magnesio; idrossiapatite/ $\beta$  tricalcio fosfato nelle proporzioni 50%-50%, 70%-30%, 30%-70%; alfa-tricalcio fosfato ( $\alpha$ TCP); beta-tricalcio fosfato ( $\beta$ TCP);  
15 miscele alfa-tricalcio fosfato ( $\alpha$ TCP) e beta-tricalcio fosfato ( $\beta$ TCP) a porosità predeterminata ed interconnessa nel campo 30 - 90% con una distribuzione bimodale delle dimensioni dei pori nel campo 0.1 - 125 micron e 125 - 2500 micron.

Il dispositivo protesico della presente invenzione è ottenuto con una nuova  
20 tecnologia di produzione ed è utilizzato per una nuova tecnica di ricostruzione ossea.

La chirurgia nella sua ultima evoluzione scientifica e tecnologica mira nel suo più avanzato campo di sviluppo, una volta raggiunto l'obiettivo primario di salvare la vita del paziente, a migliorarne la qualità della vita rendendo più accettabili le soluzioni chirurgiche adottate per il paziente stesso, in senso funzionale ed estetico.

Sono attualmente possibili interventi sostitutivi sia a livello di tessuti duri sia di tessuti molto estesi.

Parallelamente le biotecnologie, con i grandi progressi della biologia molecolare, hanno conosciuto una enorme crescita particolarmente nell'ultimo decennio.

L'ingegneria genetica e l'ingegneria protesica hanno dato quindi un forte impulso alla ricerca ed allo sviluppo di nuovi sistemi produttivi di dispositivi medici, sia a livello di materiali sia di componenti, per permettere soluzioni cliniche dimensionalmente e qualitativamente adatte al singolo e specifico paziente e sono le principali linee trainanti nel campo della ricerca biomedicale per questa tipologia di applicazioni cliniche.

Attualmente nelle ricostruzioni di lacune di ossa, come parti di cranio, zone maxillo-facciali o parti di ossa lunghe (per esempio il femore), sono utilizzati parti di ossa prese dal paziente stesso (trapianto autologo) oppure prese da altre persone (trapianto eterologo) oppure dei materiali artificiali quali: metalli (oro, acciaio, titanio, tantalio) in forma di placche o reti oppure in forme allungate, polimeri (Nylon, Polietilene), cementi (PMMA: polimetilmetacrilato) e i materiali bio-ceramici porosi, come per esempio la ceratite e l'idrossiapatite.

Ciascuno di questi materiali presenta pregi e difetti, ma nell'insieme i

materiali bio-ceramici porosi presentano alcuni importanti vantaggi: la possibilità di approvvigionamento praticamente illimitato, a differenza dei trapianti di materiali biologici (osso autologo o eterologo) che devono trovare la parte di osso da prelevare sul paziente stesso o un donatore, il fatto di essere materiali biologicamente attivi in modo da favorire la rigenerazione ossea, ed anche la qualità di essere riconosciuti come materiale inorganico non estraneo al paziente e quindi senza problemi di rigetto.

Per quanto riguarda le tecniche chirurgiche di ricostruzione, queste sono fondamentalmente di due tipi: una modellazione intra-operatoria manuale del dispositivo protesico che deve essere impiantato, e che deve colmare la lacuna ossea, oppure è possibile impiantare un dispositivo protesico già realizzato e modellato su misura della specifica lacuna ossea del paziente prima dell'operazione.

Il fatto di avere un dispositivo protesico da sostituire già pronto di forma e dimensioni su misura della lacuna del paziente rende l'operazione chirurgica molto più veloce e semplice, tuttavia la realizzazione di un dispositivo protesico di forma e dimensioni già adatto alla lacuna specifica del paziente presenta delle difficoltà, e la tecnica attuale di produzione di questi dispositivi non dà ancora risultati soddisfacenti quando si utilizzano i materiali bio-ceramici sopraindicati.

Più precisamente, a causa delle caratteristiche intrinseche e di porosità dei materiali bio-ceramici sopraindicati, quando si realizza un colaggio di un pezzo sostituto di una lacuna ossea in materiale bio-

ceramico, è difficile ottenere un pezzo di forma e dimensioni assegnate.

In particolare, è difficile ottenere un pezzo che sia esattamente sostitutivo di una lacuna ossea da colmare perché i suddetti materiali bio-ceramici sono soggetti a variazioni di forma e ritiro dimensionale durante sia l'essiccazione a seguito del collaggio che dopo cottura.

Un oggetto della presente invenzione è quello di presentare un metodo di tipo perfezionato per la realizzazione di un dispositivo protesico per la ricostruzione di tessuto osseo con caratteristiche dimensionali e di forma del tutto uguali alla sezione ossea mancante del paziente senza necessità di adattamenti durante l'operazione di inserimento del dispositivo protesico.

Un altro oggetto della presente invenzione è quello di presentare un metodo di tipo perfezionato per la realizzazione di un dispositivo protesico per la ricostruzione di tessuto osseo che sia prodotto in materiale biologicamente attivo in componente ceramico a porosità controllata.

In accordo con un aspetto della presente invenzione, viene proposto un metodo per realizzare un dispositivo protesico per la ricostruzione di tessuto osseo come specificato nella rivendicazione 1.

Ancora un altro oggetto della presente invenzione è quello di realizzare un dispositivo protesico prodotto in materiale biologicamente attivo in componente ceramico a porosità controllata ed interconnessa nel campo 30 - 90% avente una distribuzione bimodale delle dimensioni dei pori nel campo 0.1 - 125 micron e 125 -



2500 micron, e con caratteristiche di bioattività, attraverso le proprietà osteoconduttive del materiale a base di Ca/P, capaci di concorrere ai meccanismi di rigenerazione ossea, al fine di favorire la deposizione e la ricrescita di tessuto osseo.

5 In accordo con un altro aspetto della presente invenzione, viene proposto un dispositivo protesico prodotto in materiale biologicamente attivo con struttura porosa come specificato nella rivendicazione 8.

Le rivendicazioni dipendenti si riferiscono a forme realizzative preferite e vantaggiose dell'invenzione.

10 Forme di realizzazione della presente invenzione, a titolo puramente esemplificativo e non limitativo, sono esposte nel seguito con l'aiuto dei disegni allegati, in cui:

la figura 1 illustra un modello al computer di un cranio di un paziente che presenta una lacuna ossea;

15 le figure 2 e 3 illustrano una sagoma in resina ottenuto dal modello al computer della figura precedente;

le figure 4 e 5 illustrano due fasi successive del metodo secondo l'invenzione;

20 la figura 6 illustra una vista in sezione del cranio di cui alle figure precedenti nella fase relativa alla figura 5;

la figura 7 illustra un'altra applicazione della presente invenzione relativo ad ossa lunghe, per esempio un femore, in particolare è illustrato un femore di un paziente con una parte centrale mancante;

25 la figura 8 illustra il femore di cui alla figura precedente con un dispositivo protesico oggetto della presente invenzione;

la figura 9 illustra un vista frontale di un modello al computer del femore di cui alle figure precedenti che presenta la parte centrale mancante (lacuna ossea) e un relativo stampo di controllo per un dispositivo protesico; e

la figura 10 illustra una vista in sezione dello stampo di cui alla figura precedente.

Il metodo per realizzare un dispositivo protesico per la ricostruzione di tessuto osseo secondo l'invenzione comprende essenzialmente le seguenti fasi:

1. esame TAC (Tomografia Assiale Computerizzata) del paziente e creazione di un relativo file TAC che rappresenta il modello 1 (figure 1 e 7) elettronico tridimensionale della parte ossea e del difetto 2 osseo da ricostruire;
2. sulla base dei dati ottenuti dall'esame TAC (Tomografia Assiale Computerizzata) del paziente e del relativo file TAC, viene realizzato mediante prototipazione rapida asservita a sistemi software, principali e di interfaccia, un modello 3 (figure 2, 3 e 9) prototipale in resina della regione ossea di interesse del paziente, questo modello 3 può essere ottenuto per esempio tramite la tecnica della stereolitografia tridimensionale;
3. da questo prototipo in resina si costruisce, mediante la tecnologia di formatura dello slip casting, il modello 4 (in solfato di calcio, resine o gomme siliconiche) del difetto osseo del paziente da ricostruire;
4. dal modello di cui al punto precedente si costruisce uno stampo 5 (figure 5, 6, 9 e 10) in solfato di calcio, resine o gomme siliconiche che è un negativo del difetto osseo del paziente sempre con la tecnologia di

formatura dello slip casting, per ottenere questo stampo si realizza un specie di diga 6 (figure 5 e 6) oppure uno stampo 7 di contenimento (figura 9) in opportuno materiale (per esempio in argilla, plastilina o pasta per modellare) attorno alla zona del difetto 2 osseo, entro questa diga 6 (oppure lo stampo 7 di contenimento) si procede poi al colaggio dello stampo 5 in solfato di calcio, resine o gomme silconiche che servirà come controllo per la forma e le dimensioni del dispositivo protesico, per il suddetto controllo lo stampo 5 è dotato di mezzi 8 (figure 6 e 9) in grado di rilevare eventuali punti di contatto fra il semilavorato e lo stampo 5 stesso, questi mezzi 8 possono essere per esempio un rivestimento di carta da ricalco in grado di colorarsi nelle punti di contatto;

5. produzione di un semilavorato (non illustrato) già sinterizzato a porosità controllata ed interconnessa (30 - 90%) con dimensioni dei pori nel campo 0.1 - 125 micron e 125 - 2500 micron in materiali ceramici biologicamente attivi a base di Ca/P, questi materiali possono essere il materiale descritto nel brevetto italiano IT-1 307 292 oppure il materiale descritto nella domanda di brevetto europeo EP-1 411 035 (e nella corrispondente domanda di brevetto italiana n. BO2002A000650); in questa fase il semilavorato è prodotto con dimensioni maggiori e forme prossime al modello del difetto osseo del paziente;

6. lavorazione meccanica e finitura manuale del semilavorato sinterizzato a porosità controllata ed interconnessa (30 - 90%) con una distribuzione bimodale delle dimensioni dei pori nel campo 0.1 - 125 micron e 125 - 2500 micron in materiale ceramico a base di Ca/P utilizzando come comparatore di forma e dimensione lo stampo negativo

del difetto osseo del paziente (punto 4) ottenendo quindi, come componente ceramico finito, il difetto osseo del paziente da colmare; la lavorazione meccanica e la finitura vengono eseguite per asportazione del materiale in eccesso tramite frese diamantate;

5        7. il controllo finale del componente ceramico finito, cioè del dispositivo protesico 9 (figura 8), come dimensioni e forma, viene eseguito direttamente sul modello in resina della regione ossea di interesse del paziente - realizzato al punto 2 - e tramite lo stampo 6 o 7 negativo prima ottenuto al punto 4.

10       Si deve notare che la lavorazione meccanica per asportazione di materiale che permette di ottenere le dimensioni e la forma del dispositivo protesico che deve colmare il difetto osseo è necessaria in quanto il materiale poroso ceramico a base di Ca/P non può essere colato direttamente con la forma e le dimensioni da ottenere perché è soggetto a ritiri e variazioni  
15       di forma che non possono essere previste.

Si deve perciò realizzare una parte in materiale poroso ceramico che approssima in eccesso, sia per forma sia per dimensioni, il difetto osseo da ricostruire.

Si arriverà quindi alla forma e alle dimensioni esatte del dispositivo  
20       protesico 9 per successive approssimazioni tramite l'asportazione manuale di materiale con frese diamantate che girano ad alta velocità. L'asportazione deve avvenire manualmente perché il materiale poroso ceramico non sopporta delle lavorazioni meccaniche ottenute con macchine utensili, per esempio a controllo numerico, poiché si  
25       frantumerebbe.

È indispensabile una lavorazione manuale di asportazione di materiale perché solo un operatore esperto ha la necessaria sensibilità ad evitare la frantumazione del materiale ceramico. La verifica dell'ottenimento della forma e delle dimensioni esatte del dispositivo protesico 9 avviene come  
5 già sopra indicato con controlli successivi sul modello di resina 3 e con l'aiuto dello stampo 5 di controllo e dei relativi mezzi 8 in grado di rilevare eventuali punti di contatto fra il semilavorato e lo stampo 5 stesso.

Il dispositivo protesico oggetto della presente invenzione è caratterizzato in particolare dai seguenti aspetti:

10 la forma e le dimensioni derivano da un modello della regione ossea di interesse del paziente, tale modello è ottenuto attraverso la tecnologia della prototipazione rapida;

la sua struttura è a porosità determinata ed interconnessa (30 - 90%) con una distribuzione bimodale delle dimensioni dei pori nel campo 0.1 - 125  
15 micron e 125 - 2500 micron, ed è realizzato in materiale ceramico di sintesi a base di Ca/P (Idrossiapatite, Tricalcio Fosfato o miscele degli stessi) mediante le tecnologie di impregnazione/imbibizione di supporti porosi (cellulosa, poliuretano, resina), di gel-casting, di presso-iniezione a bassa pressione.

20 Il flusso del processo produttivo fa riferimento alle seguenti fasi:

- esame TAC del paziente ed esecuzione del file TAC (figura 1);
- lettura del file TAC e verifica della entità del difetto osseo;
- realizzazione del modello della regione ossea di interesse del paziente in resina mediante prototipazione rapida (figure 2 e 3);
- 25 - produzione del modello del difetto osseo in solfato di calcio, resine o

gomme siliconiche (figura 4);

- produzione di uno stampo negativo del difetto osseo in solfato di calcio, resine o gomme siliconiche (figure 5 e 6);

- produzione di un semilavorato sinterizzato di dimensioni maggiori e di forma simile al difetto osseo con porosità controllata ed interconnessa (30 - 90%) con dimensioni dei pori nel campo 0.1 - 125 micron e 125 - 2500 micron in materiale ceramico a base di Ca/P;

- lavorazione meccanica per asportazione di materiale e finitura del componente ceramico poroso;

- controllo dimensionale e di forma del componente ceramico poroso sul modello di resina della regione ossea di interesse e con il negativo del difetto osseo;

- lavaggio, asciugatura e confezionamento del componente ceramico poroso;

- sterilizzazione con raggi gamma.

I materiali che possono essere utilizzati per realizzare il dispositivo protesico secondo l'invenzione sono:

idrossiapatite stechiometrica; idrossiapatite non stechiometrica:

idrossiapatite carbonatata (prevalentemente di tipo B); idrossiapatite

arricchita con Magnesio o con Fluoro o con Stronzio o con Sodio;

idrossiapatite carbonatata ed arricchita con Magnesio; idrossiapatite/ $\beta$

tricalcio fosfato nelle proporzioni 50%-50%, 70%-30%, 30%-70%; alfa-

tricalcio fosfato ( $\alpha$ TCP); beta-tricalcio fosfato ( $\beta$ TCP); miscele alfa-tricalcio

fosfato ( $\alpha$ TCP) e beta-tricalcio fosfato ( $\beta$ TCP), infine più specificamente i

materiali già sopra indicati e oggetto dei brevetti IT-1 307 292 e EP-1 411

035 (e della corrispondente domanda di brevetto italiana n. BO2002A000650).

Nel seguito sono descritti alcuni esempi di applicazioni dell'invenzione, puramente esemplificativi e non limitativi.

5 In un primo esempio, il dispositivo protesico su misura presenta la seguente applicazione:

Ricostruzione di tratti estesi della teca cranica (Neurochirurgia).

10 Gli accidenti traumatici del capo sono divenuti particolarmente frequenti negli ultimi anni in rapporto all'incremento del traffico stradale, degli incidenti sul lavoro o nel tempo libero. Nei traumi gravi della testa è spesso coinvolta la funzione encefalica, di importanza prevalente sulle altre lesioni, la cui preservazione futura diventa prioritaria per il neurochirurgo.

15 Una seconda origine può derivare da tumori sulla cute o da fenomeni di rigetto in seguito all'impiego di altri materiali, per i quali la terapia prevede come ultima fase l'asportazione chirurgica.

20 In tutti questi casi il trattamento chirurgico si basa sulla asportazione di tratti estesi di tessuto osseo con conseguenti primari problemi di sicurezza encefalica e, con seconda priorità, anche con implicazioni di carattere estetico.

25 Per risolvere e superare queste problematiche cliniche si è provveduto, per la ricostruzione della teca cranica, alla produzione di un dispositivo protesico, oggetto del presente brevetto, "prodotto su misura" ed identico alla lacuna ossea da colmare in idrossiapatite a porosità controllata ed interconnessa (45 - 65%) con l'oggettiva evidenza clinica di mostrare

immediati vantaggi, sia da un punto di vista estetico, ma soprattutto in termini di biocompatibilità che viceversa altri materiali non assicurano completamente.

La tecnica chirurgica, di per sé non innovativa, prevede lo scollamento dei tessuti dal bordo del difetto e l'inserimento della protesi su misura ad incastro; la fissazione viene effettuata attraverso un semplice cerchiaggio grazie ai fori già presenti sulla medesima protesi "su misura".

In un secondo esempio, il dispositivo protesico su misura presenta la seguente applicazione:

Rialzo del seno mascellare (Chirurgia Odontoiatrica).

La perdita dei denti posteriori superiori comporta spesso un'atrofia ossea verticale della cresta alveolare di una certa entità, tale da non permettere l'inserimento degli impianti in titanio. Oggi è già possibile con successo eseguire il rialzo del seno mascellare mediante innesto osseo secondo la tecnica di Caldwell-Luc, ma non si può garantire anche l'inserimento degli impianti in una unica fase.

Quindi in questi casi normalmente è previsto prima il rialzo del seno mascellare mediante osso autologo od omologo e dopo 6 mesi l'inserimento degli impianti.

Rispettando i principi biologici, è invece possibile impiegare "protesi su misura" in idrossiapatite a porosità controllata ed interconnessa (40 - 60%) che consentano un immediato inserimento dell'impianto in titanio dando contemporaneamente la possibilità al coagulo di organizzarsi e trasformarsi in osso.

L'esempio clinico ha previsto l'utilizzo di un dispositivo protesico, oggetto



della presente invenzione, "prodotto su misura" in idrossiapatite a porosità controllata ed interconnessa (40 - 60%) che ha reso possibile eseguire l'inserimento degli impianti in titanio in una sola fase, ottenendo così una stabilità primaria che altrimenti sarebbe difficile.

5 La tecnica chirurgica, anch'essa di per sé non innovativa, prevede l'apertura del seno mascellare lateralmente con l'inserimento nello spazio ottenuto della protesi su misura.

In un terzo esempio, il dispositivo protesico su misura presenta la seguente applicazione:

10 Supporto ceramico (scaffold) su cui "seminare" cellule staminali per la riparazione delle ossa lunghe (Chirurgia Ortopedica, Chirurgia Maxillo-Facciale).

L'avanzamento delle conoscenze nella biologia cellulare e l'affinamento delle tecniche di coltura rende possibile immaginare ed in alcuni casi  
15 ottenere la ricostruzione in vitro di tessuti scheletrici in grado di sostituire quelli malati.

Nel caso specifico per questa applicazione si è provveduto a produrre un presagomato in idrossiapatite a porosità controllata ed interconnessa (55 - 85 %) modellato, con gli stessi criteri progettuali e produttivi degli esempi  
20 precedenti, nelle dimensioni e forma dell'osso malato da sostituire ed in grado di poter essere associato alle cellule staminali precedentemente prelevate dal midollo osseo del paziente in oggetto e successivamente espanse in vitro.

Con questo sistema l'idrossiapatite a porosità controllata ed interconnessa  
25 viene utilizzata come "scaffold" in cui vengono collocate le cellule

staminali (espanse in vitro); le cellule staminali, una volta a contatto col supporto ceramico iniziano a proliferare differenziandosi e generando nuovo tessuto osseo. Il passo successivo, come negli altri casi, consiste nel sostituire chirurgicamente questo osso sintetico-organico all'osso malato o lesionato. Anche in questo caso la tecnica operatoria, di per se non innovativa, prevede la sostituzione del tratto danneggiato con una protesi su misura (precedentemente addizionata con le cellule staminali autologhe) fissata grazie ad un filo di Kirsh oppure tramite cerchiaggio.

I risultati positivi di questi trapianti sono assicurati dall'impiego di un materiale sintetico (composti Ca/P quali: Idrossiapatite stechiometrica, Idrossiapatiti non stechiometriche, idrossiapatiti carbonatate, idrossiapatiti drogate, tricalcio fosfato o miscele degli stessi) chimicamente simili alla componente inorganica del tessuto osseo e da cellule riconosciute come proprie dal sistema immunitario. A distanza di tempo (qualche mese) il "dispositivo" inserito chirurgicamente si trasforma lentamente in osso legandosi perfettamente al tessuto circostante.

Questo materiale costituisce, mediante le interconnessioni dei canali, il terreno, ideale per consentire la crescita del tessuto osseo al suo interno, poiché agisce da supporto vascolare al tessuto neoformato, favorendo altresì la mineralizzazione ossea per le dimensioni specifiche dei pori.

La parte di osso mancante è sostituita da un uguale segmento di osso perfettamente simile alla parte rimossa, ma realizzato sinteticamente in laboratorio e non più prelevato da altri individui.

Inoltre un altro vantaggio del dispositivo osseo secondo la presente invenzione può costituire un supporto (scaffold) per l'associazione allo

stesso di cellule e/o fattori di crescita per creare un effetto osteoinduttivo e/o un supporto per "drug release" al quale associare farmaci e/o chemioterapici nelle terapie mediche od oncologiche.

5 Nel caso di ossa piatte (come quelle del cranio) il materiale preferito è una ceramica del tipo descritto nel brevetto italiano IT-1 307 292, cioè un materiale ceramico con minore porosità e maggiore resistenza meccanica. Nel caso di ossa lunghe (come ad esempio quelle del femore) il materiale preferito è una ceramica del tipo descritto nella domanda di brevetto europeo EP-1 411 035 (e nella corrispondente domanda di brevetto  
10 italiana n. BO2002A000650), cioè un materiale ceramico con maggiore porosità che serve come impalcatura (scaffold) per il rimaneggiamento osseo.

L'invenzione così descritta può essere oggetto di modifiche e varianti senza per questo allontanarsi dall'ambito del concetto inventivo come  
15 definito dalle rivendicazioni.

## **RIVENDICAZIONI**

1. Metodo per realizzare un dispositivo protesico biologicamente attivo per la ricostruzione di tessuto osseo, comprendente le fasi:

5 esame TAC (Tomografia Assiale Computerizzata) del paziente e ottenimento di un modello (1) elettronico tridimensionale della parte ossea e di un difetto (2) osseo da ricostruire;

realizzare mediante prototipazione un modello (3) prototipale in resina della regione ossea di interesse del paziente, per esempio tramite la tecnica della stereolitografia tridimensionale;

10 formatura di un modello (4), per esempio tramite formatura "slip casting", del difetto (2) osseo del paziente da ricostruire;

costruzione di uno stampo (5) negativo, per esempio tramite formatura "slip casting", del difetto (2) osseo del paziente da ricostruire;

15 produzione di un semilavorato ceramico già sinterizzato a porosità controllata ed interconnessa (30 - 90%) con dimensioni dei pori nel campo 0.1 - 125 micron e 125 - 2500 micron;

### **caratterizzato dal fatto che**

il semilavorato ottenuto nella fase precedente è di dimensioni e di forma che approssimano in eccesso il difetto osseo (2);

20 e di comprendere una fase di lavorazione meccanica e finitura manuale del semilavorato sinterizzato fino ad ottenere le dimensioni e la forma esatta del difetto (2) osseo.

25 2. Metodo per realizzare un dispositivo protesico secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che la lavorazione meccanica e la

finitura manuali vengono eseguite per asportazione del materiale in eccesso tramite frese diamantate giranti ad alta velocità.

5           3. Metodo per realizzare un dispositivo protesico secondo la rivendicazione 1 o 2, caratterizzato dal fatto che lo stampo (5) negativo del difetto osseo del paziente, comprende dei mezzi (8) in grado di rilevare eventuali punti di contatto fra il semilavorato e lo stampo (5).

10           4. Metodo per realizzare un dispositivo protesico secondo la rivendicazione 3, caratterizzato dal fatto che i mezzi (8) in grado di rilevare eventuali punti di contatto fra il semilavorato e lo stampo (5) comprendono un rivestimento di carta da ricalco in grado di colorarsi nelle zone di contatto.

15           5. Metodo per realizzare un dispositivo protesico secondo una delle rivendicazioni precedenti, caratterizzato dal fatto che il materiale con cui è realizzato è un materiale ceramico biologicamente attivo a base di composti Ca/P.

20           6. Metodo per realizzare un dispositivo protesico secondo una delle rivendicazioni precedenti, caratterizzato dal fatto che il materiale con cui è realizzato il dispositivo è un materiale ceramico scelto dal gruppo costituito da: idrossiapatite stechiometrica; idrossiapatite non stechiometrica; idrossiapatite carbonatata (prevalentemente di tipo B); idrossiapatite  
25           arricchita con Magnesio o con Fluoro o con Stronzio o con Sodio;

idrossiapatite carbonatata ed arricchita con Magnesio; idrossiapatite/ $\beta$  tricalcio fosfato nelle proporzioni 50%-50%, 70%-30%, 30%-70%; alfa-tricalcio fosfato ( $\alpha$ TCP); beta-tricalcio fosfato ( $\beta$ TCP); miscele alfa-tricalcio fosfato ( $\alpha$ TCP) e beta-tricalcio fosfato ( $\beta$ TCP), il materiale a base di idrossiapatite oggetto del brevetto IT-1 307 292, e il materiale a base di idrossiapatite oggetto del brevetto EP-1 411 035 (e della corrispondente domanda di brevetto italiana n. BO2002A000650).

7. Metodo per realizzare un dispositivo protesico secondo una delle rivendicazioni precedenti, caratterizzato dal fatto di comprendere una fase di controllo finale del componente del dispositivo protesico, come dimensioni e forma, il controllo essendo eseguito sul modello in resina della regione ossea di interesse del paziente e tramite lo stampo (6 o 7) negativo.

8. Dispositivo protesico biologicamente attivo per la ricostruzione di tessuto osseo ottenuto secondo il metodo di una delle rivendicazioni precedenti caratterizzato dal fatto che la forma e le dimensioni derivano da un modello della regione ossea di interesse del paziente, tale modello essendo ottenuto attraverso la tecnologia della prototipazione rapida, per esempio stereolitografia ; e dal fatto che

la sua struttura è a porosità determinata ed interconnessa (30 - 90%) con una distribuzione bimodale delle dimensioni dei pori nel campo 0.1 - 125 micron e 125 - 2500 micron, ed è realizzato in materiale ceramico di sintesi a base di Ca/P mediante le tecnologie di

impregnazione/imbibizione di supporti porosi (cellulosa, poliuretano, resina), di gel-casting, di presso-iniezione a bassa pressione.

5 9. Dispositivo protesico secondo la rivendicazione 8, caratterizzato dal fatto che è realizzato in un materiale ceramico scelto dal gruppo costituito da: idrossiapatite stechiometrica; idrossiapatite non stechiometrica; idrossiapatite carbonatata (prevalentemente di tipo B); idrossiapatite arricchita con Magnesio o con Fluoro o con Stronzio o con Sodio; idrossiapatite carbonatata ed arricchita con Magnesio; idrossiapatite/ $\beta$  10 tricalcio fosfato nelle proporzioni 50%-50%, 70%-30%, 30%-70%; alfa-tricalcio fosfato ( $\alpha$ TCP); beta-tricalcio fosfato ( $\beta$ TCP); miscele alfa-tricalcio fosfato ( $\alpha$ TCP) e beta-tricalcio fosfato ( $\beta$ TCP), il materiale a base di idrossiapatite oggetto del brevetto IT-1 307 292, e il materiale a base di idrossiapatite oggetto del brevetto EP-1 411 035 (e della corrispondente 15 domanda di brevetto italiana n. BO2002A000650).

10. Dispositivo protesico secondo la rivendicazione 8 o 9, caratterizzato dal fatto di costituire un supporto (scaffold) per l'associazione allo stesso di cellule e/o fattori di crescita per creare un effetto osteoinduttivo e/o un 20 supporto per "drug release" al quale associare farmaci e/o chemioterapici nelle terapie mediche od oncologiche.

## **RIASSUNTO**

L'oggetto dell'invenzione è un metodo per realizzare un dispositivo protesico biologicamente attivo per la ricostruzione di tessuto osseo, comprendente le fasi:

5           esame TAC (Tomografia Assiale Computerizzata) del paziente e ottenimento di un modello elettronico tridimensionale della parte ossea e di un difetto osseo da ricostruire;

            realizzare mediante prototipazione un modello (3) prototipale in resina della regione ossea di interesse del paziente, per esempio tramite  
10           la tecnica della stereolitografia tridimensionale;

            formatura di un modello (4), per esempio tramite formatura "slip casting", del difetto osseo del paziente da ricostruire;

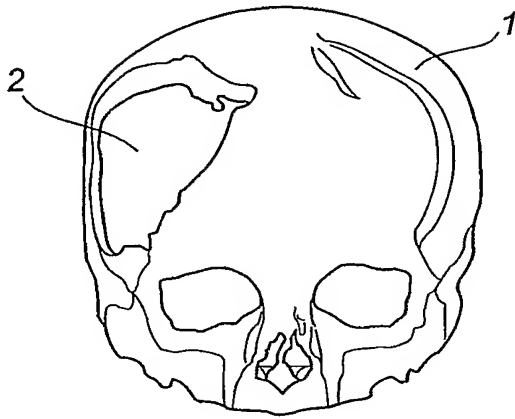
            costruzione di uno stampo (5) negativo, per esempio tramite formatura "slip casting", del difetto osseo del paziente da ricostruire;

15           produzione di un semilavorato ceramico già sinterizzato a porosità controllata ed interconnessa (30 - 90%) con dimensioni dei pori nel campo 0.1 - 125 micron e 125 - 2500 micron, detto semilavorato essendo realizzato di dimensioni e di forma che approssimano in eccesso il difetto osseo 2;

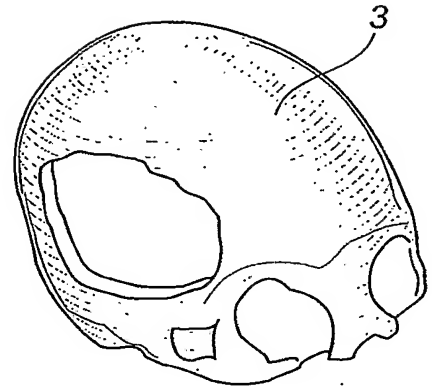
20           lavorazione meccanica e finitura manuale del semilavorato sinterizzato fino ad ottenere le dimensioni e la forma esatta del difetto osseo; l'invenzione è anche relativa al dispositivo protesico ottenuto tramite il metodo sopra descritto.



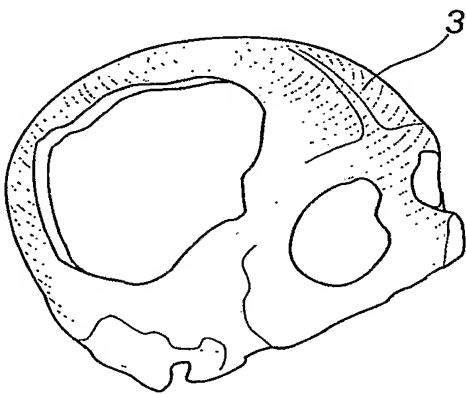
**FIG. 1**



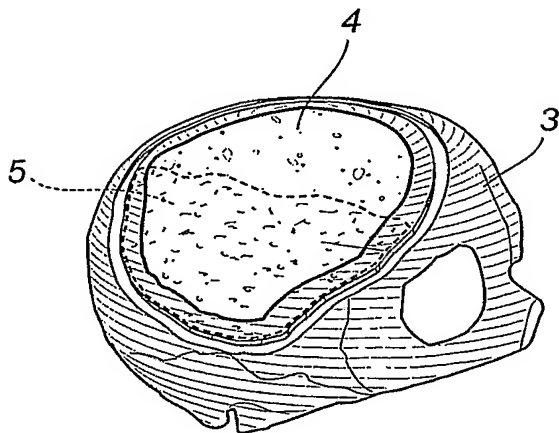
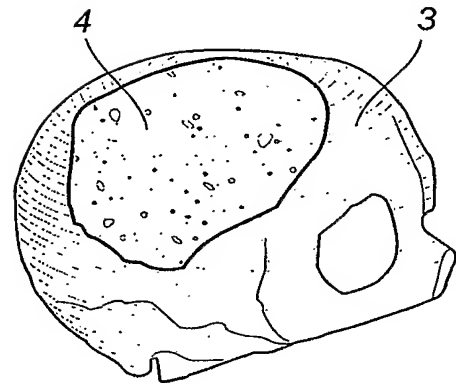
**FIG. 2**



**FIG. 3**



**FIG. 4**



**FIG. 5**

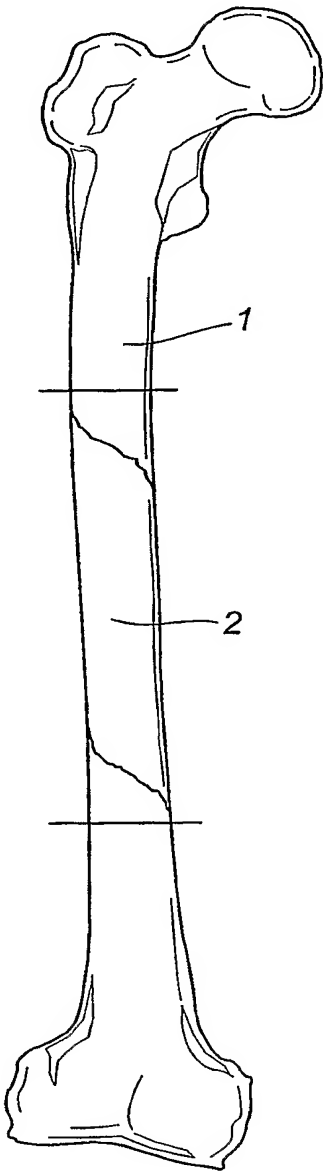


FIG. 7

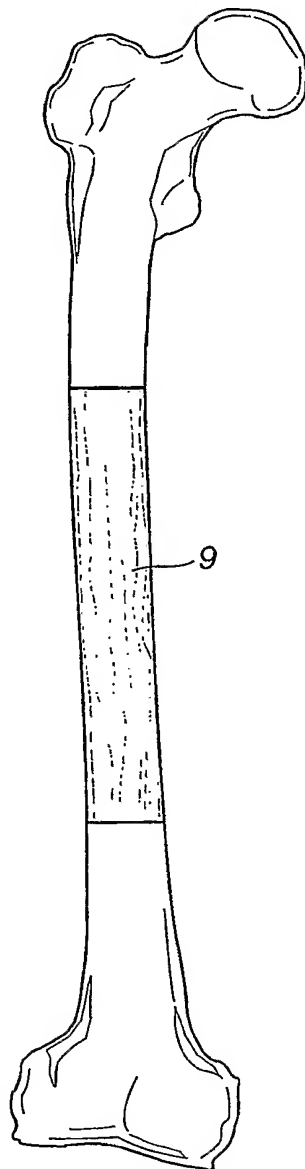


FIG. 8

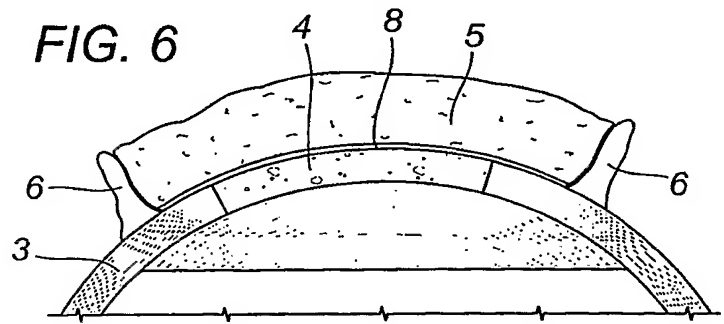


FIG. 6

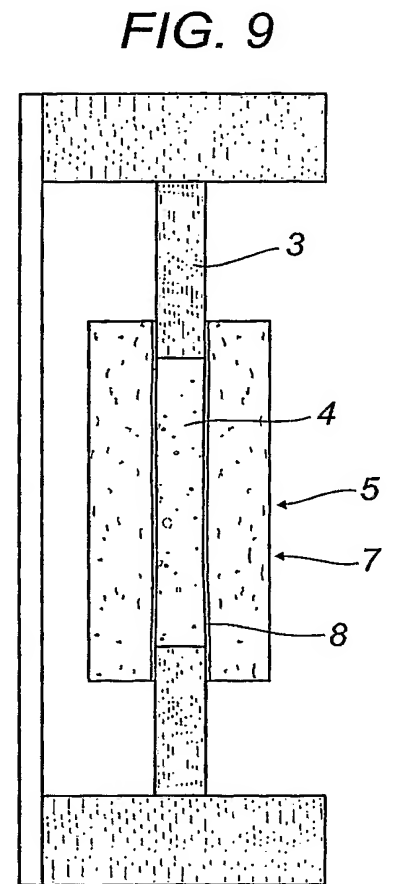


FIG. 9

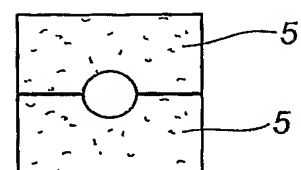


FIG. 10